



Niet-technische samenvatting 2016427

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Preventie van de ziekte van Alzheimer door winterslaap en winterslaap-afgeleide stoffen
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Alzheimer, chromonolen, H₂S, winterslaap

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

3 Projectbeschrijving

- | | |
|--|---|
| <p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p> | <p>De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende en ernstige vorm van dementie, die ontstaat door het verlies van hersencellen. Naast geheugenverlies lijden patiënten aan een scala aan andere symptomen, waaronder taal- en bewegingsstoornissen. De huidige geneesmiddelen voor Alzheimer hebben slechts een heel beperkt effect. Hier willen we onderzoeken of winterslaap, en met name de mechanismen die winterslapers gebruiken om hun hersenen tijdens de winterslaap tegen schade te beschermen, de ontwikkeling van Alzheimer in diermodellen vertragen.</p> <p>Winterslaap is een bijzonder fenomeen dat door het hele dierenrijk heen voorkomt. Het stelt dieren in staat te overleven met een minimale stofwisseling zonder dat er schade aan organen optreedt. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de onderdrukking van de stofwisseling de kern van winterslaap is (en niet het afkoelen van het dier – dat is slechts een gevolg van de afgenomen stofwisseling). Winterslapers wisselen periodes van met minimale stofwisseling en daling van lichaamstemperatuur ('torpor') regelmatig af met kortere periodes waar de stofwisseling en alle andere lichaamsfuncties normaliseren ('arousals'). Inmiddels is het duidelijk dat het brein tijdens een torpor fase wel degelijk schade oploopt, die in zijn uitingsvorm gelijkenis vertoont met vroege Alzheimer. Echter, deze beginnende schade wordt tijdens de arousal volledig gerepareerd. Winterslaap zou dus mogelijk gebruikt kunnen worden om schade aan hersencellen in Alzheimer te repareren.</p> <p>Verder hebben we in eerder onderzoek ontdekt dat de vorming van waterstofsulfide (H₂S) in winterslapers een belangrijke rol speelt bij het beschermen van organen tegen schade. Nadat we het mechanisme ontrafeld hadden waarmee winterslapers hun H₂S productie op peil houden, hebben we nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld ('chromanolen'), die cellen beschermen tegen schade die veroorzaakt wordt door het ontsporen van het metabolisme.</p> <p>De doelstelling van dit project is om te onderzoeken of natuurlijke winterslaap ingezet kan worden om schade aan het Alzheimer brein te voorkomen of te repareren, en om de werkzaamheid van chromanolen te testen.</p> |
| <p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> | <p>Het project biedt uitzicht op de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën voor Alzheimer, door het testen van nieuwe geneesmiddelen en het ontdekken van nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen.</p> |
| <p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> | <p>In het project wordt uitsluitend gebruik gemaakt van muizen. Het maximale aantal dieren dat gebruikt gaat worden bedraagt 4066.</p> |
| <p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn</p> | <p>De te verwachten negatieve gevolgen zijn pijn en stress optredend bij toediening van subcutane injecties, na het ondergaan van een operatie en bij het testen van geheugenfuncties. Alle pijnlijke interventies, behalve enkele subcutane injecties voor de toediening van (pijn)medicatie, worden uitgevoerd onder algehele anesthesie om bewustzijn en pijnperceptie te onderdrukken.</p> |

[

van de proefdieren?	Postoperatieve nazorg wordt door bekwaam personeel uitgevoerd. Zo gauw pijn of lijden wordt vermoed, wordt een subcutane injectie met een pijnstillertje gegeven.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alzheimer model: matig ongerief
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De muizen worden na afloop gedood om het brein te kunnen onderzoeken en zo meer aanwijzingen te krijgen over het effect van de benadelingen.

4 Drie V's

4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	<p>Winterslaap wordt alleen in dieren waargenomen en kan dus niet onderzocht worden in gekweekte cellen.</p> <p>De chromanolen zijn al uitgebreid getest en werkzaam bevonden in gekweekte cellen, waaronder hersencellen en veel verschillende soorten menselijke cellen. Ook zijn ze werkzaam gebleken in diermodellen voor onderkoeling en diabetes in niet-winterslapende dieren, zonder dat er bijwerkingen optraden. Testen in verdere diermodellen is nu nodig om de stap naar toepassing in Alzheimer mogelijk te maken.</p>
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	<p>In alle experimenten wordt gebruik gemaakt van bestaande en al beproefde modellen. De optimale dosis van de chromanolen is al in eerdere experimenten bepaald.</p>
4.3 Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest	<p>Er is voor de muis gekozen, omdat (1) voor deze diersoort de meest complete set analyse tools beschikbaar is en (2) deze diersoort het mogelijk maakt om onderzoek te doen in genetisch gemanipuleerde dieren, om de relevantie van bepaalde mechanismen onomstotelijk te bewijzen, en (3) er ervaring is met de onderzochte ziektemodellen in de muis.</p>

verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Door in 1 diersoort te werken kunnen gegevens uit bepaalde deelprojecten toegepast worden in andere.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Alle operaties worden onder volledige verdoving uitgevoerd; na de operatie wordt pijnstilling gegeven en zo nodig herhaald; tijdens de postoperatieve periode worden dieren nauwkeurig gemonitord.

De dieren worden dagelijks bekeken en bij verschijnselen die wijzen op ernstig ongerief (bijv. vermagering, afwijkend gedrag) worden de dieren onder verdoving gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 april 2016

Beoordeling achteraf

Nee